

## Особенности кишечного микробиома у пациентов с заболеваниями щитовидной железы

**М.В. Соловьев**, <https://orcid.org/0000-0001-6832-0498>, [mvsol@mail.ru](mailto:mvsol@mail.ru)

**К.П. Раевский**, <https://orcid.org/0000-0002-9939-3443>, [sicarius001@gmail.com](mailto:sicarius001@gmail.com)

**А.Н. Сорокин**, <https://orcid.org/0000-0001-7921-667X>, [arsenyrosokin@mail.ru](mailto:arsenyrosokin@mail.ru)

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

### Резюме

**Введение.** Поиск и разработка новых методов диагностики органической либо функциональной патологии щитовидной железы с бессимптомным или клинически неспецифическим течением – актуальная задача эндокринологии и терапии в целом на сегодняшний день. Функционирование щитовидной железы и состояние кишечного микробиома человека динамически взаимосвязаны. Одним из рассматриваемых перспективных методов является масс-спектрометрия микробных маркеров микробиоты кишечника человека.

**Цель исследования** – изучить микробный спектр и особенности биотической среды кишечника у больных с заболеваниями щитовидной железы.

**Материалы и методы.** Обследован 21 пациент: 8 мужчин и 13 женщин, медиана возраста составила 40,5 [31,75; 54] года, 15 чел. с заболеванием щитовидной железы и 6 без заболевания щитовидной железы. Больным, помимо стандартного клинического и лабораторно-инструментального обследования, проводилось исследование содержимого толстой кишки методом хромато-масс-спектрометрии микробных материалов. В работе использовалась описательная непараметрическая статистика с последующей интерпретацией. Средние значения показателей и их дисперсия представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля. В отношении представителей фекальной микробиоты, помимо абсолютных значений, учитывали частоту встречаемости микроорганизма в пределах референсного диапазона, умеренного либо выраженного отклонения. Определение статистической значимости различий относительной величины частоты осуществлялось с использованием точного критерия Фишера. Презентация результатов реализована в виде диаграмм размаха, компактно изображающих одномерное распределение вероятностей, таблиц.

**Результаты.** Выявлены различия в составе микробиоты группы контроля и исследуемой группы по *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius*.

**Выводы.** Развитие патологии щитовидной железы сопровождается значимыми отклонениями в составе фекальной микробиоты, определяемыми методом масс-спектрометрии микробных маркеров. У лиц с тиреоидной патологией при отсутствии клинически значимых внешних воздействий на кишечный микробиом выявляется выраженное снижение уровня *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, определяется тенденция к снижению уровня *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius*. Требуется дальнейшее дифференцированное изучение состава микробиома кишечника у пациентов с заболеваниями щитовидной железы в зависимости от нозологической принадлежности и характера нарушения эндокринной функции.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника, кишечный микробиом, заболевания щитовидной железы, масс-спектрометрия, микробные маркеры

**Для цитирования:** Соловьев М.В., Раевский К.П., Сорокин А.Н. Особенности кишечного микробиома у пациентов с заболеваниями щитовидной железы. *Медицинский совет.* 2022;16(10):124–131. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-124-131>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Features of the intestinal microbiome in patients with thyroid diseases

**Mikhail V. Solovev**, <https://orcid.org/0000-0001-6832-0498>, [mvsol@mail.ru](mailto:mvsol@mail.ru)

**Kirill P. Raevskiy**, <https://orcid.org/0000-0002-9939-3443>, [sicarius001@gmail.com](mailto:sicarius001@gmail.com)

**Arseny N. Sorokin**, <https://orcid.org/0000-0001-7921-667X>, [arsenyrosokin@mail.ru](mailto:arsenyrosokin@mail.ru)

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

### Abstract

**Introduction.** Today the search and development of new methods for diagnosing organic or functional pathology of the thyroid gland with an asymptomatic or clinically nonspecific course is an urgent task of endocrinology and therapy. The functioning of the thyroid gland and the state of the human intestinal microbiome are dynamically interrelated. One of the considered promising methods is mass spectrometry of microbial markers of the human intestinal microbiota.

**The purpose of the study.** To study the microbial spectrum and characteristics of the biotic environment of the intestine in patients with thyroid diseases.

**Materials and methods.** 21 patients were examined (8 men and 13 women, median age 40.5 [31.75; 54] years, respectively; 15 with thyroid disease, 6 without thyroid disease). In addition to the standard clinical and laboratory-instrumental examination, patients, colon contents were examined by chromatography-mass spectrometry of microbial materials. The work used descriptive non-para-

metric statistics with subsequent interpretation. Mean values of indicators and their variance are presented as median, upper and lower quartiles. In relation to representatives of the fecal microbiota, in addition to absolute values, the frequency of occurrence of the microorganism within the reference range, moderate or pronounced deviations was taken into account. The determination of the statistical significance of differences in the relative frequency value was carried out using Fisher's exact test. The presentation of the results is implemented in the form of range diagrams, compactly depicting a one-dimensional probability distribution, tables.

**Results.** Differences in the composition of the microbiota of the control group and the experimental group for *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius* were revealed.

**Conclusions.** The development of thyroid gland pathology is accompanied by significant deviations in the composition of the fecal microbiota, determined by mass spectrometry of microbial markers. In persons with thyroid pathology, in the absence of clinically significant external influences on the intestinal microbiome, a pronounced decrease in the level of *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, is detected, a tendency to a decrease in the level of *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius* is determined. Further differentiated study of the composition of the intestinal microbiome in patients with thyroid diseases is required, depending on the nosological affiliation and the nature of the endocrine dysfunction.

**Keywords:** gut microbiota, gut microbiome, thyroid diseases, mass spectrometry, microbial markers

**For citation:** Solovov M.V., Raevskiy K.P., Sorokin A.N. Features of the intestinal microbiome in patients with thyroid diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(10):124–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-124-131>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) являются серьезной проблемой современной эндокринологии ввиду тяжести течения, частоты осложнений и летальности. Согласно литературным данным, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) встречается примерно у 5% представителей европейской расы [1]. На территории Российской Федерации в период с 2009 по 2019 г. отмечен статистически значимый рост заболеваний ЩЖ, распространенности зоба и синдрома врожденной йодной недостаточности [2–4]. Ежегодная заболеваемость первичным гипотиреозом равна 3,5 на 1 тыс. женщин и 0,6 на 1 тыс. мужчин, частота возникновения значительно растет с возрастом [5].

Распространенность гипотиреоза в популяции составляет от 2 до 8% [6]. С возрастом частота гипотиреоза увеличивается, может достигать 12–21% у женщин старших возрастных групп, частота же встречаемости колеблется от 1,2 до 15% и зависит от пола и возраста. Гипотиреоз диагностируется у женщин в 3–10 раз чаще, чем у мужчин [7].

В регионах с адекватным и повышенным уровнем потребления йода развитие гипотиреоза объясняют влиянием АИТ [7, 8]. Данные об обеспечении йодом взрослого населения в Санкт-Петербурге свидетельствуют о дефиците йода легкой степени тяжести у лиц обоих пола в возрасте 25–44 года и женщин в возрасте 18–24 года. У остального контингента йодное обеспечение соответствует норме [9].

Эпидемиология тиреоидной патологии уникальна: она определяется не только уровнем потребления йода в определенной популяции, но и аутоиммунной патологией в организме человека, частота возникновения и причины которой до конца неясны [10].

Другой не менее важной проблемой являются злокачественные новообразования ЩЖ. Выявлен рост частоты выявления узловых новообразований ЩЖ, из которых на долю рака ЩЖ приходится до 5% [11].

Нередки ситуации, когда недостаточно клинических данных, чтобы заподозрить у человека заболевание, ассоциированное с дисфункцией ЩЖ. Гипотиреоз может

маскироваться под многие заболевания и синдромы, например, хронические запоры, ожирение. Проведение же всем пациентам со сходной симптоматикой специфической лабораторной диагностики функций ЩЖ нерационально, дорогостояще, иногда малоинформативно [12].

Ультразвуковое исследование ЩЖ как неинвазивный метод заболеваний ЩЖ обладает рядом преимуществ: имеет высокую чувствительность, используется в качестве ультразвукового контроля при проведении верификации диагноза с помощью тонкоигльной пункционной аспирационной биопсии [13]. Однако данный метод имеет и отрицательные стороны: необходимость наличия дорогостоящей аппаратуры, субъективность, операторозависимость [14].

Поиск новых методов диагностики дисфункций ЩЖ с бессимптомным или клинически неспецифическим течением – актуальная задача на сегодняшний день [15–17].

Известно, что функционирование ЩЖ и состояние кишечного микробиома человека динамически взаимосвязаны [18–23]. Одним из рассматриваемых перспективных методов оценки кишечного микробиома является масс-спектрометрия микробных маркеров микробиоты кишечника человека [24–27].

**Целью** исследования являлось изучение микробного спектра и особенностей биотической среды кишечника у пациентов с заболеваниями ЩЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 21 пациент (8 мужчин и 13 женщин) в возрасте 40,5 [31,75; 54] года, наблюдавшийся специалистами клиники госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова по поводу хронических заболеваний гастроэнтерологического профиля. Из них у 15 пациентов имелось сопутствующее заболевание ЩЖ, у 6 больных заболевания ЩЖ отсутствовали. Группы были сопоставимы по фоновой (гастроэнтерологической) патологии, у обследованных лиц были исключены клинически значимые заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и прочих систем.

В основную группу включены испытуемые, соответствующие следующим критериям: возраст старше 18 лет, наличие болезни ЩЖ (E00 – E07 по МКБ-10), наличие функционального или органического заболевания органов пищеварения (хронический гастрит, гастродуоденит в фазе ремиссии, функциональное расстройство желчного пузыря либо сфинктера Одди, синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, функциональная диарея, дивертикулез кишечника), согласие испытуемого на участие в исследовании.

К контрольной группе причисляли подходящих по критериям включения: возраст старше 18 лет, отсутствие болезни ЩЖ (E00 – E07 по МКБ-10), наличие функционального или органического заболевания органов пищеварения (хронический гастрит, гастродуоденит в фазе ремиссии, функциональное расстройство желчного пузыря либо сфинктера Одди, синдром раздраженного кишечника, функциональный запор, функциональная диарея, дивертикулез кишечника), согласие испытуемого на участие в исследовании. Патологию ЩЖ целенаправленно исключали посредством изучения жалоб, анамнеза, маркеров нарушения тиреоидного статуса, а также проведения физикального и ультразвукового исследования эндокринного органа.

Критериями исключения из исследования служили следующие признаки: возраст младше 18 лет; наличие анамнеза кардиоваскулярных проявлений (энцефалопатия, перенесенный инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака или мозговой инсульт, клинически значимые нарушения сердечного ритма, сердечная недостаточность, гипертоническая болезнь), заболеваний дыхательной (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, опухоли легких), пищеварительной (язвенная болезнь, хронический панкреатит, хронический гепатит, язвенный колит, болезнь Крона, опухоли пищеварительного тракта), мочевыделительной системы (хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, мочекаменная болезнь, хроническая болезнь почек), эндокринная патология (сахарный диабет, синдром и болезнь Иценко – Кушинга, синдром Конна), тяжелые системные заболевания (сепсис, туберкулез, ВИЧ-инфекция), системные заболевания соединительной ткани, предварительный (в течение 1 мес. до индексного анализа кала на дисбиоз) прием анти-, про-, пре-, син-, сим-, метаболитиков, отказ пациента от участия в исследовании. Особое внимание уделялось исключению иной синдромосходной патологии, в том числе аутоиммунной, эндокринной (в том числе сахарного диабета 1-го и 2-го типа), способной значимо повлиять на качественные и количественные характеристики кишечного микробиома – именно это определило малый объем контрольной группы.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (протокол №255 от 26.10.2021 г.). Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и подписывал форму добровольного информированного согласия на участие в нем.

Наличие болезни ЩЖ, функционального или органического заболевания органов пищеварения устанавлива-

ли на основании комплексной оценки жалоб, данных анамнеза заболевания, физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных методов, в том числе морфологического подтверждения диагноза в анамнезе или на момент включения в исследование.

Больные при амбулаторном либо стационарном лечении получали терапию, соответствующую актуальным федеральным стандартам либо локальным протоколам.

Пациентам, помимо стандартного клинического и лабораторно-инструментального обследования, проводилось исследование содержимого толстой кишки методом хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров.

Ввиду ограниченного объема выборки в работе использовалась описательная непараметрическая статистика с последующей интерпретацией. Средние значения показателей и их дисперсия представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля. В отношении представителей фекальной микробиоты, помимо абсолютных значений, учитывали частоту встречаемости микроорганизма в пределах референсного диапазона, умеренного отклонения (снижения либо повышения соответственно от нижней либо верхней границы нормы на величину в пределах одного референсного диапазона) либо выраженного отклонения (снижения либо повышения соответственно от нижней либо верхней границы нормы на величину двух и более референсных диапазонов). Определение статистической значимости различий относительной величины частоты осуществлялось с использованием точного критерия Фишера. Презентация результатов реализована в виде диаграмм размаха, компактно изображающих одномерное распределение вероятностей, таблиц.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Таксономический спектр патологии ЩЖ и органов пищеварения у обследованных лиц представлен в *табл. 1*.

Микробиологические показатели, характеризующие обследованные группы пациентов, в отношении которых выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в группах исследования и контроля, приведены в *табл. 2*.

Отмечено статистически значимое различие в составе микробиоты кишечника двух групп по следующим показателям:

- *Alcaligenes spp.* (*pus. 1*) и *Staphylococcus spp.* (*pus. 2*);
- *Megamonas hypermegale* (*pus. 3*) и *Peptostreptococcus anaerobius* (*pus. 4*).

### ***Alcaligenes spp.* и *Staphylococcus spp.***

В исследуемой группе 12 из 15 чел. имели выраженное снижение показателей *Alcaligenes spp.* и *Staphylococcus spp.* В группе контроля 1 из 6 пациентов имел сходную лабораторную картину (*pus. 1, 2*).

### ***Megamonas hypermegale* и *Peptostreptococcus anaerobius***

В исследуемой группе 8 из 15 чел. имели снижение показателей *Megamonas hypermegale* и *Peptostreptococcus anaerobius*. В группе контроля 0 из 6 пациентов имели сходную лабораторную картину (*pus. 3, 4*).

● **Таблица 1.** Нозологическая характеристика групп пациентов  
 ● **Table 1.** Nosological characteristics of the patients' group

Показатель		Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)
Характер поражения щитовидной железы	Аутоиммунный тиреозит	9	0
	Диффузно-узловой зоб	2	0
	Узловой зоб	4	0
Характер нарушения функций щитовидной железы	Эутиреоз	3	6
	Субклинический гипотиреоз	6	0
	Манифестный гипотиреоз	2	0
	Субклинический гипертиреоз	3	0
	Манифестный гипертиреоз	1	0
Наличие функционального или органического заболевания органов пищеварения	Хронический гастрит	7	4
	Функциональное расстройство сфинктера Одди	3	2
	Функциональное расстройство желчного пузыря	5	3
	Дивертикулез толстой кишки	1	1
	Синдром раздраженного кишечника	2	1
	Функциональный запор	2	3
	Функциональная диарея	2	1

● **Таблица 2.** Различия в составе фекальной микробиоты у пациентов с наличием и отсутствием заболеваний щитовидной железы

● **Table 2.** Differences in the composition of the fecal microbiota in patients with and without thyroid disease

Показатель	Основная группа (n = 15), Ме [Q25; Q75]	Группа контроля (n = 6), Ме [Q25; Q75]	Референсный диапазон, кл/г × 10 <sup>5</sup>
<i>Alcaligenes spp.</i>	0 [0; 29,25]	54,5 [13,5; 117,25]	64–108
<i>Staphylococcus spp.</i>	0 [0; 0]	520,5 [93,5; 689,5]	274–682
<i>Megamonas hypermegale</i>	6 [0; 28,25]	34 [11,5; 72,25]	3–69
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	277 [0; 1633,25]	1369,5 [769,75; 2657,75]	216–7760

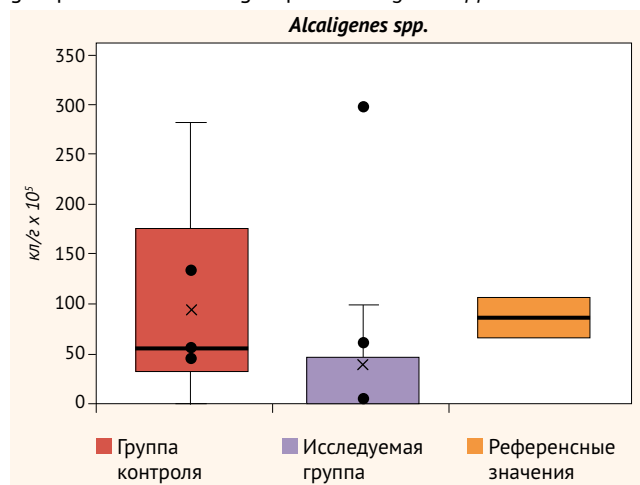
Количество наблюдаемых случаев детекции микроорганизмов в исследуемых группах в границах ранее определенных интервалов приведены в табл. 3–7.

Оценить состав микробиоты кишечника человека возможно с использованием следующих методов.

**Бактериологический метод** представляет собой один из лабораторных методов исследования, суть которого заключается в посеве биоматериала испытуемого на питательные среды, выделении чистой культуры возбудителя, его идентификации. Преимущество данного метода заключается в доступности, низкой стоимости, определении не только вида микроорганизма, но и его чувствительности

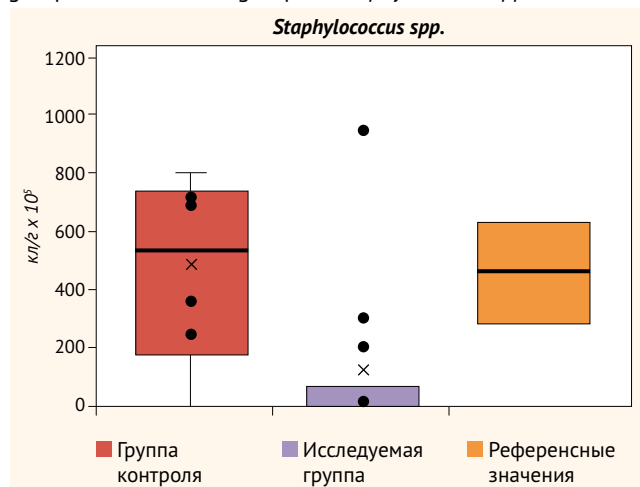
● **Рисунок 1.** Сравнение микробиоты толстой кишки исследуемой группы и группы контроля по *Alcaligenes spp.*

● **Figure 1.** Comparison of the colonic microbiota of the study group and the control group for *Alcaligenes spp.*



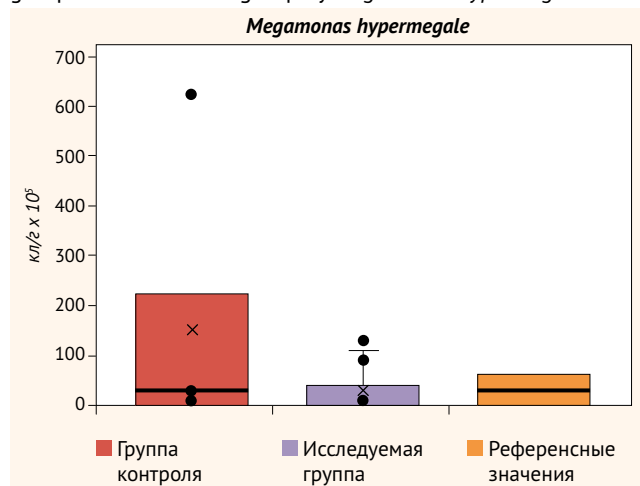
● **Рисунок 2.** Сравнение микробиоты толстой кишки исследуемой группы и группы контроля по *Staphylococcus spp.*

● **Figure 2.** Comparison of the colonic microbiota of the study group and the control group for *Staphylococcus spp.*

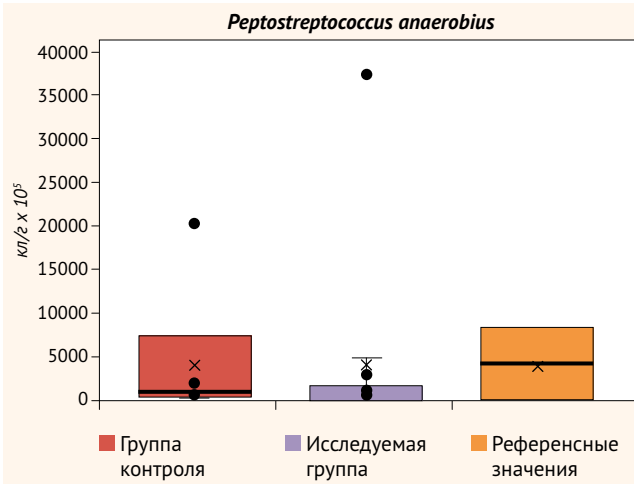


● **Рисунок 3.** Сравнение микробиоты толстой кишки исследуемой группы и группы контроля по *Megamonas hypermegale*

● **Figure 3.** Comparison of the colonic microbiota of the study group and the control group by *Megamonas hypermegale*



- **Рисунок 4.** Сравнение микробиоты толстой кишки исследуемой группы и группы контроля по *Peptostreptococcus anaerobius*
- **Figure 4.** Comparison of the colonic microbiota of the study group and the control group for *Peptostreptococcus anaerobius*



к антибиотикам. Недостатками метода являются длительность выполнения, выявление лишь незначительной части присутствующих в образце микроорганизмов [28].

**Генетический метод.** В настоящее время все большую популярность приобретает секвенирование гена 16S рРНК (рибосомные рибонуклеиновые кислоты) в оценке микробиоты кишечника человека. Суть метода заключается в определении нуклеотидной последовательности фрагментов генов изучаемого образца. Преимущество метагеномного исследования – отсутствие выделения, культивирования микроорганизмов, возможность определения широкого спектра грибов, простейших, вирусов и бактерий, их идентификация. К недостаткам можно отнести высокую стоимость исследования, малую доступность метода, длительность выполнения [29, 30].

В настоящей работе использовалась **методика масс-спектрометрии микробных маркеров**, представляющая собой относительно новый вариант микробиологического исследования без культивирования микроорганизмов, использования генетических праймеров, разработанный отечественными учеными [24–27]. Оценка микробиоты кишечника человека происходит с помощью извлечения высших жирных кислот из исследуемого образца, разделению их на хроматографе, дальнейшего анализа состава в динамическом режиме на масс-спектрометре. Преимуществом данного метода являются универсальность (определение любого микроба, имеющего в составе вещество-маркер, отличное от химических веществ фоновой биологической жидкости) и экспрессность (не более 3 часов на 1 образец, 7 часов на серию из 5 проб), чувствительность ( $10^4$ – $10^5$  клеток в пробе в зависимости от содержания маркера в клетке), сравнительно невысокая стоимость анализа. Следует упомянуть, что метод одинаково эффективен как для аэробных, так и для анаэробных микроорганизмов, что особенно важно при оценке воспалительных процессов. Получение в реальном времени расширенной информации о более чем 50 микробных маркерах обеспечивает достаточно

- **Таблица 3.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах в рамках референсных значений

● **Table 3.** The frequency of occurrence of representatives of the fecal microbiota in the studied groups within the reference values

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референсный диапазон, кл/г × 10 <sup>5</sup>
<i>Alcaligenes spp.</i>	2	0	64–108
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2	274–682
<i>Megamonas hypermegale</i>	4	4	3–69
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	6	5	216–7760

- **Таблица 4.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах ниже нормы в пределах дополнительно одного референсного диапазона

● **Table 4.** The frequency of occurrence of representatives of the fecal microbiota in the study groups is below the norm within an additional one reference range

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референсный диапазон, кл/г × 10 <sup>5</sup>	Точный критерий Фишера, р двустороннее
<i>Alcaligenes spp.</i>	0	3	64–108	< 0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	1	274–682	–
<i>Megamonas hypermegale</i>	8	0	3–69	< 0,065
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	8	0	216–7760	< 0,065

- **Таблица 5.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах выше нормы в пределах дополнительно одного референсного диапазона

● **Table 5.** The frequency of occurrence of representatives of the fecal microbiota in the study groups is above the norm within an additional one reference range

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референсный диапазон, кл/г × 10 <sup>5</sup>
<i>Alcaligenes spp.</i>	0	0	64–108
<i>Staphylococcus spp.</i>	0	2	274–682
<i>Megamonas hypermegale</i>	1	1	3–69
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0	0	216–7760

полное понимание микробноассоциированного компонента этиопатогенеза заболевания. Использование же метода в динамике позволяет произвести оценку проводимых лечебных мероприятий, в том числе влияние антибиотиков и пробиотиков на микробиоту кишечника. К недостаткам можно отнести малую доступность метода, невозможность выявления чувствительности микроорганизма к антибиотикам [24–27].

Несмотря на выраженный прогресс в разработке современных диагностических методов определения количества и идентификации составляющих микробиоты

● **Таблица 6.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах ниже нормы в пределах дополнительно двух и более референсных диапазонов

● **Table 6.** The frequency of occurrence of representatives of the fecal microbiota in the study groups is below the norm within an additional two or more reference ranges

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референсный диапазон, кл/г × 10 <sup>5</sup>	Точный критерий Фишера, р двустороннее
<i>Alcaligenes spp.</i>	12	1	64–08	< 0,05
<i>Staphylococcus spp.</i>	12	1	274–682	< 0,05
<i>Megamonas hypermegale</i>	0	0	3–69	–
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	0	0	216–7760	–

● **Таблица 7.** Частота встречаемости представителей фекальной микробиоты в исследуемых группах выше нормы в пределах дополнительно двух и более референсных диапазонов

● **Table 7.** The frequency of occurrence of representatives of the fecal microbiota in the study groups is above the norm within an additional two or more reference ranges

Показатель	Основная группа (n = 15)	Группа контроля (n = 6)	Референсный диапазон, кл/г × 10 <sup>5</sup>
<i>Alcaligenes spp.</i>	1	2	64–108
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	0	274–682
<i>Megamonas hypermegale</i>	2	1	3–69
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1	216–7760

толстой кишки человека, изучать взаимосвязь между заболеваниями ЩЖ и микробиотой толстой кишки человека начали недавно зарубежные коллеги, на территории России данная проблема либо не освещена, либо малоизучена [18–23]. В рамках настоящего исследования выявлены различия по составу микробиоты группы контроля и исследуемой группы по *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius*.

Известно, что *Alcaligenes spp.* играет значимую роль в лимфоидных компартаментах кишечного-ассоциированной лимфоидной ткани (GALT), в отсутствие В-лимфоцитов и мукозальных антител в пейеровых бляшках снижается количество данного микроорганизма [31]. В исследуемой группе выявлено выраженное снижение количества *Alcaligenes spp.* По данным литературы известно, что при АИТ активируются В-лимфоциты [32], следовательно, в исследуемой группе возможна мобилизация данной субпопуляции лимфоцитов с развитием локального дефицитарного состояния. Имеются литературные данные, указывающие на повышение содержания *Alcaligenes spp.* в кишечнике при АИТ [19].

Количество *Staphylococcus spp.* в исследуемой группе также снижено по сравнению с группой контроля. Литературные данные сообщают, что кишечное носитель-

ство *Staphylococcus spp.*, в частности *Staphylococcus aureus*, снижается при многообразии кишечных микроорганизмов, обеспечивающем защиту от колонизации желудочно-кишечного тракта экзогенными микроорганизмами [33]. Остается неизвестным, с чем может быть связано иное количество данного микроорганизма в микробиоте кишечника группы контроля.

Одними из бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты в толстой кишке, являются *Megamonas hypermegale* [34]. В исследуемой группе по сравнению с группой контроля выявлена тенденция к снижению *Megamonas hypermegale*. Согласно литературным источникам, снижение концентрации короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике может быть причиной повышения активности клеток *Th-17* [35, 36]. Избыточная активность *Th-17* является частью патогенеза АИТ [36, 37]. Имеются данные, свидетельствующие о снижении *Megamonas hypermegale* при АИТ [19], наши собственные данные их подтверждают.


В исследуемой группе также выявлена тенденция к снижению *Peptostreptococcus anaerobius*, в то время как в группе контроля подобная ситуация не встречалась. Известно, что повышение *Peptostreptococcus anaerobius* в микробиоте кишечника связывают с колоректальным раком [38]. Однако остается неизвестным, с чем может быть связано снижение количества данного микроорганизма в микробиоте кишечника. Необходимы дальнейшие исследования.

В исследовании выявлена связь между заболеванием ЩЖ и изменениями микробиоты кишечника. Полученные результаты являются предварительными и нуждаются в уточнении при изучении более репрезентативной выборки. При всей многофакторности этиологии и патогенеза заболеваний ЩЖ представляется убедительным наличие влияния микробиоты кишечника на возникновение и развитие эндокринных заболеваний. Нерешенным остается вопрос о направленности причинно-следственной связи между изменениями кишечного микробиома и тиреоидной патологией.

## Выводы

1. Развитие патологии ЩЖ сопровождается отклонениями в составе фекальной микробиоты, определяемым методом масс-спектрометрии микробных маркеров.

2. У лиц с тиреоидной патологией при отсутствии клинически значимых внешних воздействий на кишечный микробиом выявляется выраженное снижение уровня *Alcaligenes spp.*, *Staphylococcus spp.*, определяется тенденция к снижению уровня *Megamonas hypermegale*, *Peptostreptococcus anaerobius*.

3. Требуется дальнейшее дифференцированное изучение состава микробиома кишечника у пациентов с заболеваниями ЩЖ в зависимости от нозологической принадлежности и характера нарушения эндокринной функции. 

Поступила / Received 18.02.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2022  
Принята в печать / Accepted 18.03.2022

## Список литературы / References

- Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res.* 2015;979167. <https://doi.org/10.1155/2015/979167>.
- Смелов П.А., Никитина С.Ю., Агеева Л.И., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Кириллова Г.Н. и др. (ред.). *Здравоохранение в России. 2021: стат. сб.* М.: Росстат; 2021. 171 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>. Smelov P.A., Nikitina S.Yu., Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Kirillova G.N. et al. (eds.). *Health care in Russia. 2021.* Moscow: Rosstat; 2021. 171 p. (In Russ.) Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>.
- Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Рыбакова А.А., Абдулхабилова Ф.М., Бостанова Ф.А. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат). *Consilium Medicum.* 2019;21(4):14–20. <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190337>. Melnichenko G.A., Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A., Rybakova A.A., Abdulkhabirova F.M., Bostanova F.A. Iodine deficiency thyroid disease in the Russian Federation: the current state of the problem. Analytical review of publications and data of official state statistics (Rosstat) *Consilium Medicum.* 2019;21(4):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.4.190337>.
- Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2018 гг. *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(2):10–19. <https://doi.org/10.14341/probl12433>. Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A. Dynamics of epidemiological indicators of thyroid pathology in the population of the Russian Federation: analytical report for the period 2009–2018. *Problems of Endocrinology.* 2021;67(2):10–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12433>.
- Бирюкова Е.В., Килейников Д.В., Соловьева И.В. Гипотиреоз: современное состояние проблемы. *Медицинский совет.* 2020;(7):96–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-96-107>. Biryukova E.V., Kileynikov D.V., Solovyeva I.V. Hypothyroidism: current state of the problem. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(7):96–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-96-107>.
- Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения. *Медицинский совет.* 2016;(3):79–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-3-79-81>. Morgunova T.B., Fadeev V.V. Hypothyroidism: current diagnostic and treatment principles. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(3):79–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-3-79-81>.
- Платонова Н.М., Маколина Н.П., Рыбакова А.А., Трошина Е.А. Аутоиммунный тиреоидит и беременность: изменения в современных лечебно-диагностических парадигмах. *Проблемы репродукции.* 2020;26(1):29–38. <https://doi.org/10.17116/repro20202601129>. Platonova N.M., Makolina N.P., Rybakova A.A., Troshina E.A. Autoimmune thyroiditis and pregnancy: changes in the modern diagnostic and therapeutic paradigms. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(1):29–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20202601129>.
- Герасимов Г.А. Квадратура круга. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2016;12(3):6–11. <https://doi.org/10.14341/ket201636-11>. Gerasimov G.A. Quadrature of the circle. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2016;12(3):6–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket201636-11>.
- Соболева Д.Е., Дора С.В., Каронова Т.Л., Волкова А.Р., Гринева Е.Н. Обеспеченность йодом взрослого населения Санкт-Петербурга. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2017;13(4):23–29. <https://doi.org/10.14341/ket9478>. Soboleva D.E., Dora S.V., Karonova T.L., Volkova A.R., Grineva E.N. Iodine status of Saint Petersburg adult residents. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2017;13(4):23–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket9478>.
- Ramos-Levi A.M., Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr.* 2016;63(8):421–429. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.04.003>.
- Качко В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Абросимов А.Ю. Диагностика новообразований щитовидной железы. *Эндокринная хирургия.* 2018;12(3):109–127. <https://doi.org/10.14341/serg9977>. Kachko V.A., Semkina G.V., Platonova N.M., Vanushko V.E., Abrosimov A.Yu. Diagnosis of thyroid neoplasms: state of the art on 2018. *Endocrine Surgery.* 2018;12(3):109–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg9977>.
- Хвостовой В.В., Киселев И.Л., Сычов М.Д., Коннов Д.А., Серегин С.С., Минаков А.А. Особенности течения, диагностики и лечения опухолей щитовидной железы на фоне хронического аутоиммунного тиреоидита. *Опухоль головы и шеи.* 2011;(4):5–11. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17055579>. Khvostovoy V.V., Kiselev I.L., Sychov M.D., Konnov D.A., Seregin S.S., Minakov A.A. The course, diagnosis, and treatment of thyroid tumors in the presence of chronic autoimmune thyroiditis. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2011;(4):5–11. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17055579>.
- Позднякова О.Ф., Поздняков А.В., Малеков Д.А., Гостимский А.В., Старикова Е.Ю., Макаров Л.Н. и др. Лучевая диагностика узловых новообразований щитовидной железы. *Визуализация в медицине.* 2020;2(1):25–31. Режим доступа: [https://gpmu.org/userfiles/file/journals/Visualization/Bizualizaciya\\_!!!\\_1\\_2020\\_korrekt.pdf](https://gpmu.org/userfiles/file/journals/Visualization/Bizualizaciya_!!!_1_2020_korrekt.pdf). Pozdnyakova O.F., Pozdnyakov A.V., Malekov D.A., Gostymsky A.V., Starikova E.Yu., Makarov L.M., Puzyrev V.G. Radiologic diagnosis of nodular neoplasms of the thyroid glands. *Visualization in Medicine.* 2020;2(1):25–31. (In Russ.) Available at: [https://gpmu.org/userfiles/file/journals/Visualization/Bizualizaciya\\_!!!\\_1\\_2020\\_korrekt.pdf](https://gpmu.org/userfiles/file/journals/Visualization/Bizualizaciya_!!!_1_2020_korrekt.pdf).
- Александров Ю.К., Сергеева Е.Д., Сенча А.Н. Пересмотр показаний для биопсии узлов щитовидной железы. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2015;174(1):23–25. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-1-23-25>. Alexandrov Yu.K., Sergeeva E.D., Sencha A.N. Restatement of indications for thyroid nodules biopsy. *Vestnik Khirurgii imeni I.I. Grekova.* 2015;174(1):23–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-1-23-25>.
- Аметов А.С., Дзюпо Т.И., Позднякова Н.В., Чемерова А.Р., Филатова Г.А. Генетические маркеры в диагностике рака щитовидной железы. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2018;7(1):42–49. <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-00004>. Ametov A.S., Depui T.I., Pozdnyakova N.V., Chemekova A.R., Filatova G.A. Genetic markers in the diagnosis of thyroid cancer. *Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2018;7(1):42–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-00004>.
- Качко В.А., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Шифман Б.М. Роль молекулярной диагностики при опухолях щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии.* 2020;66(3):33–46. <https://doi.org/10.14341/probl12491>. Kachko V.A., Platonova N.M., Vanushko V.E., Shifman B.M. The role of molecular testing in thyroid tumors. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(3):33–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12491>.
- Kurimoto C., Inaba H., Ariyasu H., Iwakura H., Ueda Y., Uraki S. et al. Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Sci.* 2020;111(5):1468–1477. <https://doi.org/10.1111/cas.14363>.
- Bargiel P., Szczuko M., Stachowska L., Prowans P., Czaplak N., Markowska M. et al. Microbiome metabolites and thyroid dysfunction. *J Clin Med.* 2021;10(16):3609. <https://doi.org/10.3390/jcm10163609>.
- Docimo G., Cangiano A., Romano R.M., Pignatelli M.F., Offi C., Paglionico V.A. et al. The human microbiota in endocrinology: implications for pathophysiology, treatment, and prognosis in thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:586529. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.586529>.
- Knezevic J., Starchl C., Tmava Berisha A., Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How does the microbiota influence thyroid function? *Nutrients.* 2020;12(6):1769. <https://doi.org/10.3390/nu12061769>.
- Zhang J., Zhang F., Zhao C., Xu Q., Liang C., Yang Y. et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with thyroid cancer and thyroid nodules and correlated with clinical index of thyroid function. *Endocrine.* 2019;64(3):564–574. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1831-x>.
- Zhou H., Yuan Y., Wang H., Xiang W., Li S., Zheng H. et al. Gut microbiota: A potential target for cancer interventions. *Cancer Manag Res.* 2021;13:8281–8296. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S328249>.
- Zhu Q., Hou Q., Huang S., Ou Q., Huo D., Vázquez-Baeza Y. et al. Compositional and genetic alterations in Graves' disease gut microbiome reveal specific diagnostic biomarkers. *ISME J.* 2021;15(11):3399–3411. <https://doi.org/10.1038/s41396-021-01016-7>.
- Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;(5):13–50. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23702018>. Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N. et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2015;(5):13–50. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23702018>.
- Красаков И.В., Литвиненко И.В., Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В. Оценка микробиоты кишечника у пациентов с болезнью Паркинсона с помощью метода газовой хромато-масс-спектрометрии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(4):23–29. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.4.3>. Krasakov I.V., Litvinenko I.V., Rodionov G.G., Shantyry I.I., Svetkina E.V. Evaluation of gut microbiota in Parkinson's disease using gas chromatography with mass spectrometric detection. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2018;12(4):23–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.25692/ACEN.2018.4.3>.
- Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Светкина Е.В., Сарьян Э.С., Вавилова Т.В. Оценка пристеночной микробиоты кишечника здоровых людей методом

- газовой хромато-масс-спектрометрии. *Трансляционная медицина*. 2017;4(6):34–42. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-34-42>.
- Rodionov G.G., Shantyry I.I., Svetkina E.V., Sar'yan E.S., Vavilova T.V. Evaluation of the wall intestinal microbiota of healthy people by gas chromatography – mass spectrometry method. *Translational Medicine*. 2017;4(6):34–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-34-42>.
27. Платонова А.Г., Осипов Г.А., Бойко Н.Б., Кириллова Н.В., Родионов Г.Г. Хромато-масс-спектрометрическое исследование микробных жирных кислот в биологических жидкостях человека и их клиническая значимость. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;60(12):46–55. Режим доступа: <https://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/2015/issue-12/1169-hromato-mass-spektrmetricheskoe-issledovanie-mikrobnnyh-zhirnyh-kislot-v-biologicheskikh-zhidkostyah-cheloveka-i-ih-klinicheskaya-znachimost/>.
- Platonova A.G., Osipov G.A., Boiko N.B., Kirillova N.V., Rodionov G.G. The chromatography-mass spectrometry analysis of microbial fatty acids in human biological fluids and their clinical significance. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015;60(12):46–55. (In Russ.) Available at: <https://www.medlit.ru/journalsview/lab/view/journal/2015/issue-12/1169-hromato-mass-spektrmetricheskoe-issledovanie-mikrobnnyh-zhirnyh-kislot-v-biologicheskikh-zhidkostyah-cheloveka-i-ih-klinicheskaya-znachimost/>.
28. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Паначева Е.А. Сравнительное исследование микробиоты эякулята методом количественной ПЦР и культуральным методом. *Вестник РГМУ*. 2019;(1):44–49. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.009>.
- Voroshilova E.S., Zornikov D.L., Panacheva E.A. Comparative study of the ejaculate microbiota by quantitative PCR and culture. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2019;(1):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.009>.
29. Алексеева А.Е., Бруснигина Н.Ф. Метагеномные исследования и диагностика инфекционных заболеваний. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2015;(2):81–89. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25592702>.
- Alekseeva A.E., Brusningina N.F. Metagenomic research and diagnostics of infectious diseases. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2015;(2):81–89. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25592702>.
30. Малышев В.В., Разумова Д.Н., Шаяхметов Л.К. Метагеномный анализ микробных контаминантов больничной среды и ген 16S рРНК. *Медицина: теория и практика*. 2019;4(5):333–334. Режим доступа: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/843/845>.
- Malyshev V.V., Razumova D.N., Shayahmetov L.K. Metagenomic analysis of microbial contaminants in the hospital environment and the 16S gene. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(5):333–334. (In Russ.) Available at: <http://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/843/845>.
31. Бурмистрова А.Л., Филиппова Ю.Ю., Нохрин Д.Ю., Тимофеева А.В. Микробный социум экологической ниши: ротовая полость здоровых детей. *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(1):54–60. <https://www.readcube.com/articles/10.15789%2F2220-7619-2018-1-54-60>.
- Burmistrova A.L., Filippova Yu.Yu., Nokhrin D.Yu., Timofeeva A.V. Society of environmental niche: oral cavity of the healthy children. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(1):54–60. (In Russ.) Available at: <https://www.readcube.com/articles/10.15789%2F2220-7619-2018-1-54-60>.
32. Кукулина Е. М., Смирнова Е.Н., Некрасова И.В., Балашова Т.С. Роль В-лимфоцитов в презентации аутоантигенов CD4+ Т-лимфоцитам при аутоиммунном тиреоидите. *Доклады Академии наук*. 2015;464(4):508–511. <https://doi.org/10.7868/S0869565215280270>.
- Kuklina E.M., Smirnova E.N., Nekrasova I.V., Balashova T.S. The role of B-lymphocytes in the presentation of autoantigens to CD4+ T-lymphocytes in autoimmune thyroiditis. *Doklady Akademii nauk*. 2015;464(4):508–511. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0869565215280270>.
33. Raineri E.J.M., Altulea D., van Dijk J.M. Staphylococcal trafficking and infection from 'nose to gut' and back. *FEMS Microbiol Rev*. 2022;46(1):fuab041. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab041>.
34. Shimizu J., Suzuki N. Associations of intestinal dysbiosis and T cell dysfunctions in patients with collagen related diseases, such as Behcet's disease and relapsing polychondritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2019;14(4):130–133. Available at: <https://www.openaccessjournals.com/articles/associations-of-intestinal-dysbiosis-and-t-cell-dysfunctions-in-patients-with-collagen-related-diseases-such-as-behcets-pdf>.
35. Shimizu J., Kubota T., Takada E., Takai K., Fujiwara N., Arimitsu N. et al. Relative abundance of Megamonas hypermegale and Butyrivibrio species decreased in the intestine and its possible association with the T cell aberration by metabolite alteration in patients with Behcet's disease (210 characters). *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1437–1445. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-04419-8>.
36. Здор В.В. Взаимосвязь гормональной и цитокиновой регуляции при аутоиммунном тиреоидите. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2017;13(2):45–56. <https://doi.org/10.14341/ket2017245-56>.
- Zdor V.V. Correlation of hormonal and cytokines regulation in case of autoimmune thyroiditis. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2017;13(2):45–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket2017245-56>.
37. Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С. Вклад центральных регуляторов иммунного ответа в развитие заболеваний щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(6):458–465. <https://doi.org/10.14341/probl10304>.
- Troshina E.A., Senyushkina E.S. The value of central regulators of the immune response in the development of autoimmune thyroid diseases. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(6):458–465. <https://doi.org/10.14341/probl10304>.
38. Mizutani S., Yamada T., Yachida S. Significance of the gut microbiome in multistep colorectal carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2020;111(3):766–773. <https://doi.org/10.1111/cas.14298>.

### Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

### Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

### Информация об авторах:

**Соловьев Михаил Викторович**, к.м.н., старший преподаватель кафедры госпитальной терапии, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; [mvsol@mail.ru](mailto:mvsol@mail.ru)

**Раевский Кирилл Павлович**, студент 6-го курса, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; [sicarius001@gmail.com](mailto:sicarius001@gmail.com)

**Сорокин Арсений Николаевич**, курсант 6-го курса, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; [arsenysorokin@mail.ru](mailto:arsenysorokin@mail.ru)

### Information about the authors:

**Mikhail V. Solovlev**, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Hospital Therapy, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; [mvsol@mail.ru](mailto:mvsol@mail.ru)

**Kirill P. Raevskiy**, 6<sup>th</sup> Year Student, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; [sicarius001@gmail.com](mailto:sicarius001@gmail.com)

**Arseny N. Sorokin**, 6<sup>th</sup> Year Cadet, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; [arsenysorokin@mail.ru](mailto:arsenysorokin@mail.ru)